

ZUR ANTIHYPERTENSIVEN WIRKUNG
VON PROPRANOLOL
BEI ESSENTIELLER HYPERTONIE

Werner Daniel

1974

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. N. ZÖLLNER

ZUR ANTIHYPERTENSIVEN WIRKUNG
VON PROPRANOLOL
BEI ESSENTIELLER HYPERTONIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Werner Daniel
aus Coburg

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. LYDTIN
	Prof. Dr. N. ZÖLLNER
Mitberichterstatter:	
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 19.2.1974



MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556029_0025

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	7
II.	PROBLEMSTELLUNG	10
III.	METHODIK	13
	A) Patienten	13
	B) Untersuchungsablauf	14
IV.	ERGEBNISSE	18
	A) Blutdruck	18
	1. Gesamtkollektiv	18
	2. Untergruppen	20
	B) Herzfrequenz	22
	C) Nebenwirkungen	22
V.	DISKUSSION	24
VI.	ABBILDUNGEN	30
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	35
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	37

I. EINLEITUNG

Die arterielle Hypertonie ist heute eine der häufigsten Erkrankungen des Menschen. Nach allgemeinen Schätzungen sind etwa 25 % der Bevölkerung der sog. zivilisierten Länder im Alter über 40 Jahren Hypertoniker (KÜHNS u. BRAHMS). Unter den unmittelbaren und mittelbaren Todesursachen steht der Hochdruck noch vor den malignen Tumoren (ARNOLD). Die Ätiologie und die Pathogenese der sog. essentiellen oder primären Hypertonie, die mit etwa 70 % (SIEGENTHALER et al.) die Mehrzahl der Hochdruckerkrankungen darstellt, sind heute noch in weiten Bereichen nicht geklärt.

Eine hereditäre Komponente kann auf Grund der familiären Häufung der Krankheit als gesichert gelten. Dabei wird allgemein der Hypothese von PICKERING, wonach die "Veranlagung" zur Hypertonie an mehrere Gene gebunden vererbt wird, der Vorzug gegeben gegenüber der Theorie von PLATT, der eine Art "Hypertonie-Gen" postuliert.

Die 1965 von CONN et al. geäußerte Vermutung, daß bei bis zu 20 % der sog. essentiellen Hypertonien ein normokälämischer Hyperaldosteronismus vorliegt, konnte nicht bestätigt werden. Desgleichen gibt es derzeit keine sicheren Hinweise auf eine allgemeine Fehlsteuerung im Bereich der endokrinen Regelsysteme.

Kochsalzkonsum und Natriumgehalt bzw. -verteilung im Organismus - insbesondere der Natriumgehalt in den Wänden der Widerstandsgefäße - scheinen dagegen als ätiologische Faktoren eine gewisse Rolle zu spielen. Indirektes Indiz dafür ist die antihypertensive Wirkung diätetischer und diuretischer Maßnahmen, die zu einer Abnahme des Natriumgehaltes des Organis-

mus führen (FINNERTY et al.).

Auch die Annahme einer Fehlsteuerung auf neuraler Basis kann bisher lediglich als Hypothese gelten. Ein direkter Nachweis einer erhöhten Sympathikusaktivität bei Patienten mit essentieller Hypertonie konnte bis heute nicht erbracht werden, wenngleich die meisten derzeit verfügbaren Antihypertensiva durch Eingriff in das sympathische Nervensystem blutdrucksenkend wirken.

Im Gegensatz zu Vorstellungen, wonach ein einziger ätiologisch entscheidender Faktor der essentiellen Hypertonie zu Grunde liegt, nahm PAGE in seiner Mosaiktheorie ein multifaktorielles Geschehen an. Danach stehen verschiedene Größen des Herz-Kreislaufsystems (wie Herzvolumen, Gefäßdurchmesser, -elastizität und -reaktivität, Blutvolumen und -viskosität) miteinander im Gleichgewicht und bereits die Veränderung eines einzigen Parameters führt über die dadurch ausgelöste Verschiebung der anderen zu einer konstanten Blutdruckerhöhung.

Auf eine nähere Diskussion der verschiedenen Theorien über die Ätiologie der essentiellen Hypertonie kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Durch die wenigen angeführten Hypothesen sollte lediglich verdeutlicht werden, wie weit wir z. Z. noch von einer befriedigenden Vorstellung über die Entstehung der essentiellen Hypertonie und damit von einer "kausalen" Therapie entfernt sind. Dabei ist offen, ob überhaupt eine Therapieform in gleicher Weise bei allen "essentiellen Hypertonien" als richtig anzusprechen sein wird.

Größere Klarheit besteht dagegen hinsichtlich der Frage, ob eine antihypertensive Therapie sinnvoll ist oder nicht. Nach groß angelegten prospektiven Studien wie der "Veterans Administration Cooperative Study" und ähnlichen Untersuchungen (Lit. bei PAGE u. SIDD) darf an dem im Hinblick auf cardio- und cerebrovasculäre Komplikationen und damit auf die Lebenserwartung günstigen Effekt einer blutdruck-

reduzierenden Therapie zumindest bei schwereren Hypertonieformen heute kaum mehr gezweifelt werden, und die Mehrheit der Befunde spricht dafür, daß eine antihypertensive Therapie auch bei leichteren Hypertonieformen protektiv wirksam sein kann.

Für die Therapie des Hochdrucks steht ein ständig wachsendes Arsenal von Medikamenten mit unterschiedlichen Nebenwirkungsspektren zur Verfügung. Die konsequente Analyse der verschiedenen, bisher nur z. T. geklärten Wirkungsmechanismen kann wichtige Beiträge zur Klärung der Ätiopathogenese des Hochdrucks leisten.

II. PROBLEMSTELLUNG

PRICHARD berichtete 1964 erstmals über die antihypertensive Wirkung eines Betarezeptorenblockers (Pronethalol). Auf Grund der Entwicklung von Thymustumoren bei Mäusen unter Pronethalol (PAGET) unterblieb die weitere klinische Prüfung dieser Substanz. In der Folge wurden mehrere neue Betarezeptorenblocker entwickelt und vor allem in die Therapie der Angina pectoris eingeführt (Lit. bei LYDTIN, 1970). Die klinische Prüfung ihrer antihypertensiven Wirkung führte zu widersprüchlichen Ergebnissen. Sie reichten von einer regelmäßig eintretenden, befriedigenden Blutdrucksenkung bei nahezu allen Formen und Schweregraden der Hypertonie bis zu der Feststellung, daß sich nach akuter und chronischer Gabe eines Betarezeptorenblockers der Blutdruck nicht oder nur geringfügig ändert (Lit. s. S. 24 ff).

Mit der Annahme einer antihypertensiven Wirkung der adrenergen Betarezeptorenblocker wurde eine Substanzgruppe in die Diskussion einbezogen, deren pharmakologische Eigenschaften wesentlich von denen der bislang bekannten Antihypertensiva abweichen. Sie sind kompetitive, spezifische Antagonisten endogener und exogener adrenerger Betastimulatoren.

Während Betarezeptorenblocker am Herzen die Sympathikusaktivität hemmen, d. h. Herzfrequenz, Kontraktilität, Herzminutenvolumen usw. entsprechend dem aktuellen Sympathikusantrieb senken, führt die Ausschaltung der adrenergen Betarezeptoren im Bereich der peripheren Gefäße zu einem Überwiegen der alpha-adrenergen Wirkung mit konsekutivem Anstieg des peripheren Widerstandes (BRICK et al., 1966 a u. b; DIENSTL et al.; GLOVER u. HUTCHISON). Das Verhal-

ten des peripheren Widerstandes unter Betablockade veranlaßte 1968 FROHLICH et al., von einem "paradoxen" antihypertensiven Effekt der Betarezeptorenblocker zu sprechen. Wenn trotz der Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes als Nettoeffekt ein Blutdruckabfall resultiert, so liegt es nahe, daß dies auf eine Verminderung des Herzminutenvolumens mittelbar oder unmittelbar zurückzuführen ist.

Als wir 1969 mit unseren Untersuchungen begannen, war die blutdrucksenkende Wirkung der Betarezeptorenblocker noch nicht eindeutig belegt. Von der Arbeitsgruppe um PRICHARD wurde immer wieder betont, daß mit ansteigender Dosierung des Betarezeptorenblockers sowie mit Zunahme der Therapiedauer eine Verstärkung der antihypertensiven Wirkung erzielt werden könne. Wir versuchten deshalb in unserem Arbeitsansatz die Frage einer möglichen Dosiswirkungsbeziehung und den Einfluß der Therapiedauer zu überprüfen. Dabei schien es uns von besonderer Bedeutung, den unter ambulanten Bedingungen gemessenen Blutdruck als Parameter der antihypertensiven Wirkung des Betarezeptorenblockers einzuführen. Durch Messungen des Blutdruckes nach längerer Ruhezeit im Liegen, im Stehen, während und nach körperlicher Belastung wurden "Blutdruckprofile" aufgestellt, die dem Verhalten des Blutdruckes in der Alltagssituation nahekommen.

In den Jahren 1969 und 1970 führten wir an ambulanten Hochdruckpatienten der Medizinischen Poliklinik der Universität München zur Überprüfung der antihypertensiven Wirkung einer medikamentösen Blockade der adrenergen Betarezeptoren eine Einfachblindstudie durch, wobei wir auf individuell ansteigende Dosierung des Betarezeptorenblockers sowie auf regelmäßig eingeschaltete Belastungsprüfungen beson-

deres Gewicht legten. Als Betarezeptorenblocker wählten wir Propranolol (Dociton der Firma Rhein-Pharma, Heidelberg), da über diese Substanz auf Grund zahlreicher experimenteller und klinischer Untersuchungen bisher die meisten Erfahrungen vorlagen. Propranolol, das neben seiner betablockierenden Wirkung lediglich eine unspezifische Membranwirkung, aber keine "intrinsic-adrenerge" Eigenwirkung besitzt, gilt heute allgemein als Bezugssubstanz bei der Prüfung neuer Betarezeptorenblocker (LYDTIN, 1970). +)

+) Teile dieser Arbeit wurden bereits 1969 als Referat auf der 76. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden vorgetragen, sowie 1972 im American Heart Journal veröffentlicht (vgl. LYDTIN et al., 1970 u. 1972).

III. METHODIK

A) PATIENTEN

Aus der Ambulanz unserer Klinik wurden 21 Patienten ausgewählt, bei denen auf Grund mehrerer ambulanter Blutdruckkontrollen im Rahmen der Routineuntersuchungen erhöhte Blutdruckwerte festgestellt worden waren. Dabei handelte es sich häufig um Zufallsbefunde, die eine weitere Diagnostik nach sich zogen. Die Bestimmung von Serumkreatinin und Harnstoff-N sowie das i. v. -Pyelogramm ergaben keinen Hinweis auf eine renale Genese. Desgleichen konnten endokrine, cardiovasculäre und neurogene Ursachen der Hypertonie ausgeschlossen werden (u. a. Bestimmung der Vanillinmandelsäure im 24-Stunden-Urin und in Einzelfällen der peripheren Schilddrüsenhormone, Röntgen-Thoraxuntersuchung, EKG, Herzauskultationsbefund und neurologische Untersuchung). Nachdem diese durch den erstbehandelnden Arzt durchgeführten oder veranlaßten Maßnahmen zum Abschluß gebracht waren und damit die Diagnose einer essentiellen Hypertonie als gesichert betrachtet werden konnte, wurden die Patienten in einer eigenen Sprechstunde zusammengefaßt und in die Studie aufgenommen. Auf diese Weise konnte eine gezielte Selektion der Patienten verhindert und eine weitgehend zufällige Auswahl herbeigeführt werden.

Von den 21 Patienten mußten drei vor Beendigung der Studie ausscheiden: Ein Patient, bei dem sich unter der Therapie mit Propranolol eine so ausgeprägte Herzinsuffizienz entwickelte, daß eine Fortführung der Behandlung auch nach Digitalisierung ausgeschlossen war; ein weiterer Patient auf Grund eines im Rahmen der Behandlung aufgetretenen, vor allem an Händen und Unterarmen lokalisierten, macu-

lopapulösen Exanthems; der dritte Patient wurde ausgeschlossen, da er die Medikamente nur unzuverlässig einnahm.

Die restlichen 18 Patienten (10 Männer, 8 Frauen; vgl. Tab. I), die die Studie voll durchliefen, befanden sich im Alter zwischen 27 und 66 Jahren (Durchschnittsalter $46,8 \pm 11,5$ Jahre). Die Schweregrade ihrer essentiellen Hypertonie reichten von Grad I bis III (New York Heart Association). Augenhintergrundsveränderungen im Sinne eines Fundus hypertonicus lagen bei 13 Patienten vor (Grad I bis III nach KEITH-WAGENER-BARKER).

B) UNTERSUCHUNGSABLAUF

Wir teilten den Untersuchungsablauf in vier Behandlungsperioden ein. Während der ersten Periode, die mindestens zwei Wochen dauerte, erhielten die Patienten Plazebotabletten, die nach Form, Farbe, Größe und Geschmack von dem später gegebenen eigentlichen Medikament nicht zu unterscheiden waren. Bei sechs Patienten, bei denen eine antihypertensive Therapie vor Aufnahme in die Studie bereits bestand, wurde diese ersatzlos abgesetzt.

Im Anschluß an die Plazeboperiode folgten die drei eigentlichen Behandlungsperioden, die einheitlich jeweils drei Wochen dauerten. Während der zweiten Periode nahmen die Patienten täglich 200 mg

Propranolol. In der dritten Periode wurde - abhängig von dem bereits erzielten antihypertensiven Effekt - die Propranololdosis bei sechs Patienten auf 300 mg und bei einem Patienten auf 400 mg pro die erhöht.

Bei vier Patienten, bei denen am Ende der dritten Periode noch keine ausreichende Blutdrucksenkung eingetreten war, steigerten wir während der vierten Periode die Dosis in Schritten von 200 mg auf maximal 1000 mg Propranolol pro die. Die anderen Patienten erhielten bis zum Ende der Studie weiterhin die Dosis der zweiten bzw. dritten Periode. Am Ende der vierten Periode standen neun Patienten unter 200 mg, fünf Patienten unter 300 mg und vier Patienten unter 1000 mg Propranolol pro die. Das Medikament wurde allen Patienten in mehreren Gaben über den Tag verteilt oral verabreicht.

Am Ende einer jeden Periode wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Hämodynamik

Blutdruck und Herzfrequenz wurden gemessen nach einer 30-minütigen Ruhepause im Liegen (drei Messungen), während eines anschließenden 10-minütigen aufrechten, ruhigen, freien Stehens (Messung nach jeder Minute), danach während einer 10-minütigen dosierten Belastung am Fahrradergometer (Messung nach jeder Minute) und schließlich während einer nachfolgenden Erholungsphase von 15 Minuten (Messung nach 1, 2, 3, 5, 7, 10 und 15 Minuten im Liegen).

Die Belastung am Fahrradergometer erfolgte im Liegen. Män-

ner wurden mit einem Watt/kg Körpergewicht, Frauen mit 0,5 Watt/kg Körpergewicht belastet. Durch mehrfaches Training am Fahrradergometer machten wir die Patienten vor Beginn der Studie mit der Art der Belastung vertraut.

Die unblutige arterielle Druckmessung erfolgte bei diesen Untersuchungen halbautomatisch: Mittels einer automatischen Pumpe konnte der Manschettendruck gesteuert werden, während die Korotkoff-Geräusche durch ein über der Arteria brachialis lokalisiertes Mikrophon aufgenommen wurden. Druckwerte und Korotkoff-Geräusche wurden synchron auf einem Mehrkanaldirektschreiber (Schwarzer-Polygraph) registriert. Das Druckmessungssystem war vor Beginn der Untersuchungen durch mehrfache Vergleiche mit herkömmlichen Quecksilbermanometern auf seine Exaktheit überprüft worden.

Die Herzfrequenz wurde aus der kontinuierlichen Simultanregistrierung der Ableitung I des EKG ermittelt.

Nebenwirkungen

Durch gezielte klinische Untersuchungen und Befragung der Patienten suchten wir nach Nebenwirkungen cardialen, pulmonalen und gastrointestinalen Ursprungs, wie sie von anderen Autoren im Rahmen einer Propranololtherapie des öfteren beschrieben wurden (Lit. bei LYDTIN, 1970).

Im Hinblick auf mögliche toxische Nebenwirkungen unserer Therapie wurden folgende Laboruntersuchungen durchgeführt:

Bestimmungen von Hämoglobin, Leukozyten, SGOT, SGPT, alkalischer Phosphatase, Harnstoff-N und Kreatinin.

Um etwaige Nebenwirkungen von seiten des ZNS und damit verbundene Änderungen von Stimmungslage und Allgemeinbefinden aufzudecken, ließen wir die Patienten eine für derartige Studien erstellte Befindlichkeitsskala (Fragebogen nach ZERSSEN et al.) ausfüllen.

Wir legten Wert darauf, daß die Wiederholung der beschriebenen Untersuchungen bei den einzelnen Patienten jeweils zu derselben Tageszeit stattfand. Von den gemessenen hämodynamischen Parametern wurden die steady state-Werte miteinander verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem gepaarten t-Test nach Student. P-Werte unter 0,05 betrachteten wir als Hinweis auf einen signifikanten Unterschied zwischen den verglichenen Werten.

IV. ERGEBNISSE

A) BLUTDRUCK

1. Gesamtkollektiv

In Abb.1 und Tab.II sind die Einzelresultate als Übersicht dargestellt. Bereits nach drei Wochen täglicher Gabe von 200 mg Propranolol (nach der zweiten Periode) zeigte sich gegenüber den am Ende der Placeboperiode gemessenen Werten ein signifikanter Abfall von systolischem ($p < 0,025$) und diastolischem ($p < 0,01$) Blutdruck um durchschnittlich 10,1 bzw. 8,0 mmHg (entspr. 6,5 bzw. 8,4 % des Ausgangswertes) nach der halbstündigen Ruhepause im Liegen. Desgleichen war die Blutdrucksenkung während der Erholungsphase nach der Ergometerbelastung systolisch (um durchschnittlich 12,5 mmHg oder 8,0 %; $p < 0,01$) und diastolisch (um durchschnittlich 8,2 mmHg oder 8,4 %; $p < 0,01$) signifikant. Vergleicht man die vierte Periode mit der Placeboperiode, so ergeben sich unter den genannten Ruhebedingungen ein systolischer Blutdruckabfall von durchschnittlich 9,9 mmHg (entspr. 6,3 %) bzw. 9,2 mmHg (entspr. 5,9 %) und ein diastolischer Blutdruckabfall von durchschnittlich 12,0 mmHg (entspr. 12,6 %) bzw. 9,4 mmHg (entspr. 9,7 %). Diese Differenzen waren ebenfalls signifikant ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,0025$).

Betrachten wir die Phase des zehnminütigen Stehens, so findet sich hier ein Abfall des diastolischen Blutdrucks um durchschnittlich 9,9 mmHg (entspr. 9,4 %) nach drei Wochen und um 7,3 mmHg (entspr. 6,9 %) nach neun Wochen Propranololgabe. Dieser diastolische Druckabfall war mit $p < 0,0025$ bzw. $p < 0,025$ signifikant. Die systolischen Druckwerte während des Stehens sanken im Laufe der Be-

handlung mit Propranolol ebenfalls ab. Die Differenzen zu den Kontrollwerten waren jedoch in diesem Fall nicht signifikant. Bei keinem Patienten traten während der vier Untersuchungen im Stehen orthostatische Beschwerden auf.

Unter Belastung am Fahrradergometer war während der drei Behandlungsperioden eine Abnahme der Blutdruckamplitude zu verzeichnen. Dies war auf eine signifikante ($p < 0,0005$) Senkung des systolischen Blutdrucks zurückzuführen, der nach drei Wochen Propranololgabe im Durchschnitt 23,4 mmHg und nach neun Wochen 24,0 mmHg (entspr. 10,7 % bzw. 11,0 %) unter den Kontrollwerten der Placeboperiode lag. Der diastolische Blutdruck stieg unter der Behandlung mit Propranolol durchschnittlich 2,3 bis 3,9 mmHg (entspr. 2,3 % bzw. 3,8 %) an. Der Anstieg war jedoch nicht signifikant.

Wie aus Abb.1 und Tab.II ersichtlich ist, lagen sämtliche arteriellen Mitteldrucke in den drei Behandlungsperioden niedriger als die entsprechenden Kontrollwerte, die in der Placeboperiode gemessen wurden. Die Abnahme des Mitteldrucks war bereits am Ende der zweiten Periode signifikant (Ruhe: $p < 0,01$; Stehen: $p < 0,025$; Belastung: $p < 0,05$; Erholung: $p < 0,005$) und schwankte zwischen 4,1 % (Belastung) und 8,5 % (Erholung) der Ausgangswerte. Der Vergleich von Periode I mit Periode IV erbringt ebenfalls eine signifikante Mitteldrucksenkung in Ruhe ($p < 0,0005$), im Stehen ($p < 0,05$) und während der Erholung nach Belastung ($p < 0,005$). Die Abnahme des Mitteldrucks unter Belastung ist jedoch in der vierten Periode nicht mehr signifikant.

Hervorzuheben ist, daß sich beim statistischen Vergleich der einzel-

nen Behandlungsperioden (Periode II - IV) untereinander trotz der ansteigenden Dosierung von Propranolol keinerlei signifikante Differenzen der gemessenen Parameter ergaben. Dies gilt sowohl für die systolischen, diastolischen und Mitteldruckwerte unter den verschiedenen Versuchsbedingungen, als auch für die Herzfrequenzen, über die später noch berichtet wird.

2. Untergruppen

In Tab. I sind die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte eingetragen, die gemessen wurden, als sich die Patienten nach Abklärung ihrer Hypertonie erstmals in unserer speziellen Sprechstunde vorstellten (A) sowie die Werte, die bei der zweiten Konsultation ermittelt wurden (B). Es handelt sich hier also um Blutdruckwerte, die die Patienten vor Beginn der eigentlichen Studie boten. Der Blutdruck wurde zu diesen Zeitpunkten (A und B) nach einer Ruhepause von mindestens fünf Minuten im Sitzen mit einem Quecksilbermanometer nach der üblichen Auskultationsmethode (Riva-Rocci) bestimmt. Die Säulen A und B in Abb. 1 zeigen die Mittelwerte des Gesamtkollektivs.

Bei einem Vergleich der Einzelwerte wird deutlich, daß die zum Zeitpunkt B gemessenen Blutdrücke bei einem Teil der Patienten niedriger lagen als zum Zeitpunkt A. Diese Tatsache weist einerseits darauf hin, wie wichtig es ist, bei jeder Art von Blutdruckuntersuchungen sowohl vor Messung der Drücke genau definierte Ausgangsbedingungen einzuhalten als auch mehrere Messungen vorzunehmen. Andererseits ist der Vergleich von A und B als Hinweis auf ein labiles Blutdruck-

verhalten bei einem Teil unserer Patienten zu werten. Wir können deshalb das Gesamtkollektiv der Patienten (deren diastolische Blutdrücke zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Ambulanz unserer Klinik ohne Ausnahme über 95 mmHg lagen) in zwei Gruppen unterteilen: Eine Gruppe von Hypertonikern ($n = 9$) mit einem diastolischen Ruheblutdruck unter 95 mmHg am Ende der Plazeboperiode (Gruppe 1) sowie eine zweite Gruppe ($n = 9$) mit einem diastolischen Ruheblutdruck über 95 mmHg (Gruppe 2). Faßt man die Patienten dieser beiden Gruppen zusammen, so finden sich die in Tab. III und IV aufgeführten Werte.

Vergleichen wir nun die beiden Untergruppen unseres Gesamtkollektivs miteinander, so ergeben sich im Prinzip keine wesentlichen Unterschiede. Lediglich der systolische Blutdruckabfall unter Ruhebedingungen vor (in Periode IV) und nach Belastung (in Periode II und IV) sowie die diastolische Blutdrucksenkung während des Stehens in Periode IV waren im Vergleich mit den Kontrollwerten in Gruppe 2 nicht signifikant. Der durch Propranolol verminderte systolische Blutdruckanstieg unter Belastung war jedoch in beiden Untergruppen signifikant. Eine zusätzliche signifikante systolische oder diastolische Blutdrucksenkung im Rahmen der Dosiserhöhung von Propranolol ließ sich - ebenso wie im Gesamtkollektiv - auch innerhalb der beiden Untergruppen nicht nachweisen.

B) HERZFREQUENZ

Während der drei Behandlungsperioden lag die Herzfrequenz bei allen Untersuchungsbedingungen signifikant (im Gesamtkollektiv $p < 0,0005$) unter den Kontrollwerten der Placeboperiode. Dies gilt sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die beiden Untergruppen (vgl. Abb. 1 und Tab. II - IV). Ebenso wie die Abnahme des systolischen Belastungsdruckes war der verminderte Anstieg der Belastungsherzfrequenz unter Propranololgabe besonders ausgeprägt. Eine signifikante Dosiswirkungsbeziehung ließ sich beim statistischen Vergleich der einzelnen Behandlungsperioden miteinander nicht nachweisen.

C) NEBENWIRKUNGEN

Die am Ende jeder Periode durchgeführten Untersuchungen von Hämoglobin, Leukozyten, SGOT, SGPT, alkalischer Phosphatase, Harnstoff-N und Kreatinin ergaben während des gesamten Beobachtungszeitraums ausnahmslos Normalwerte, die keine Änderungstendenz erkennen ließen.

Bei der Auswertung der regelmäßig ausgefüllten Befindlichkeitsskalen fiel bei einigen Patienten von Anfang an ein gegenüber Normalpersonen erhöhter Testscore auf, was mit einem beeinträchtigten Allgemeinbefinden z. B. im Sinne von verstärkten Unruhe- und Angstgefühlen, leicht-

terer Erregbarkeit und erhöhter Anspannung gleichzusetzen ist. Während der Behandlung mit Propranolol zeigten sich jedoch keine signifikanten Änderungen dieses Testscores.

Bei zwei Patienten entwickelte sich unter Propranololgabe eine Herzinsuffizienz, die bei dem einen Patienten sein Ausscheiden aus der Studie notwendig machte, bei dem anderen Patienten nach Digitalisierung wieder verschwand. Das bereits früher erwähnte, unter Propranolol aufgetretene, maculopapulöse Exanthem klang nach Absetzen des Betarezeptorenblockers ohne eine zusätzliche andere Therapie wieder ab. Desgleichen sistierte nach Reduzierung der Propranololdosis eine ausgeprägte Diarrhoe, die sich bei einem Patienten während der Behandlung eingestellt hatte. Nahezu alle Versuchspersonen klagten über verstärkte Müdigkeit sowie ein Druckgefühl in der Magengegend unmittelbar nach Einnahme von Propranolol.

V. DISKUSSION

Unsere Ergebnisse weisen einen eindeutigen blutdrucksenkenden Effekt einer oralen Langzeittherapie mit Propranolol bei Patienten mit essentieller Hypertonie verschiedener Schweregrade nach. Dies steht im Gegensatz zu Befunden anderer Autoren (BELLO et al.; MOLZAHN et al.; ULRICH et al.), die im akuten Versuch nach intravenöser Gabe von Propranolol bei Hypertonikern keine Blutdrucksenkung registrieren konnten. SHINEBOURNE et al. sahen nach akuter, intravenöser Gabe von Propranolol bei zehn Hypertonikern lediglich einen signifikanten Abfall des systolischen Ruheblutdrucks, während die diastolischen Werte keine signifikanten Änderungen zeigten. Desgleichen konnten GILFRICH et al. im akuten Versuch bei 15 Hypertonikern keine signifikante Abnahme der diastolischen Druckwerte nach oraler Gabe von 40 mg Propranolol finden.

Das Spektrum der derzeit vorliegenden Befunde über die antihypertensive Wirkung einer Langzeittherapie mit adrenergen Betarezeptorenblockern ist widersprüchlich. Es muß jedoch betont werden, daß die einzelnen Untersuchungen nicht streng vergleichbar sind, da sowohl im Hinblick auf die Dosierung des Betarezeptorenblockers und die Behandlungsdauer, als auch bei der Auswahl der Patienten und hinsichtlich der jeweiligen Untersuchungsabläufe z.T. erhebliche Unterschiede bestehen.

So konnten HUMPHREYS und DELVIN sowie RICHARDSON et al. bei ihren Hypertonikern keine signifikante Änderung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte feststellen. RICHARDS und TEWARI berichten an Hand ihrer Untersuchungen zwar von einem signifikanten,

jedoch sehr geringen blutdrucksenkenden Effekt von Propranolol.

Im Gegensatz dazu stehen vor allem die Befunde der Arbeitsgruppe von PRICHARD, die nach hochdosierter Verabreichung von Propranolol (in Einzelfällen bis zu 4000 mg pro die) ausgezeichnete therapeutische Erfolge sah (PRICHARD, 1965; PRICHARD u. GILLAM, 1964, 1966, 1969). Auf Grund ihrer Untersuchungen sprechen diese Autoren Propranolol eine stärkere antihypertensive Wirkung zu, als sie herkömmliche und als gut wirksam bekannte blutdrucksenkende Medikamente wie Guanethidin und Alphanomethyldopa besitzen.

Während PRICHARD und GILLAM die antihypertensive Propranololwirkung an einem nicht näher ausgewählten Kollektiv von Hypertonikern feststellten, fanden FROHLICH et al. (1970) den besten therapeutischen Effekt bei Hypertonikern, deren Ausgangswerte von Herzfrequenz, Cardiac Index und/oder Left Ventricular Ejection Time erhöht waren.

Ebenfalls signifikante Abnahmen der systolischen und diastolischen Ruheblutdruckwerte bei Hypertonikern verschiedener Ätiologie und Schweregrade wurden von anderen Autoren unter chronischer Propranololgabe beobachtet (ANLAUF et al.; DORPH u. BINDER; FROHLICH et al., 1968; PATERSON u. DOLLERY; TARAZI u. DUSTAN; WAAL; ZACHARIAS u. COWEN; ZACHARIAS et al.). In die gleiche Richtung weisen die Ergebnisse von Untersuchungen mit Alprenolol (FURBERG u. MICHAELSON; TIBBLIN u. ABLAD), Oxprenolol (EISALO et al.) und Pindolol (WALTER et al.), drei anderen Betarezeptorenblockern, die im Gegensatz zu Propranolol eine "intrinsic-adrenerge" Eigenwirkung besitzen. Der im Rahmen unserer Studie beobachtete vermin-

derte Blutdruckanstieg unter Belastung bezieht sich ausschließlich auf die systolischen Blutdruckwerte und war mit einer ebenfalls ausgeprägten Abnahme der Belastungsherzfrequenz verbunden. Hypo- oder hypertone Orthostasereaktionen traten bei keinem unserer Patienten während oder nach der Belastung auf. Diese Ergebnisse stimmen mit Befunden überein, die SHINEBOURNE et al. bei akuten Versuchen mit Propranolol (1967) sowie dem weitgehend cardioselektiven Betarezeptorenblocker Practolol (1968) erheben konnten. Bei Langzeitversuchen mit Pindolol kamen WALTER et al. zu den gleichen Resultaten. Die Abnahme des systolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz unter Belastung kann wohl am ehesten einem durch die kompetitive Betarezeptorenblockade verminderten betaadrenergen Antrieb am Herzen zugeschrieben werden.

Die antihypertensive Wirkung von Propranolol trat bei unseren Patienten bei einer Dosis von weniger als 400 mg pro die ein. Eine Dosissteigerung (bis auf 1000 mg pro die) erbrachte nach den Ergebnissen dieser Studie keine zusätzliche Abnahme von Blutdruck oder Herzfrequenz unter den beschriebenen Versuchsbedingungen. Dies steht im Widerspruch zu den Befunden von PRICHARD und GILLAM (1969) sowie ZACHARIAS et al.

Der Wirkungsmechanismus, der dem antihypertensiven Effekt einer medikamentösen Blockade der adrenergen Betarezeptoren zu Grunde liegt, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Nach den in der Literatur mitgeteilten Befunden sehen zahlreiche Autoren die Verminderung des Herzminutenvolumens, die auf einem reduzierten betaadrenergen Antrieb des Herzens in Ruhe und vor allem unter Belastung basiert, als entscheidende oder zumindest Teilursache der Blutdruck-

senkung an (FROHLICH et al., 1968, 1970; GEBHARD et al.; PRICHARD et al., 1969; ULRYCH et al.). Dies stimmt mit unseren eigenen Erfahrungen, die wir im Rahmen anderer hämodynamischer Untersuchungen an demselben Patientenkollektiv machen konnten, überein (LYDTIN et al., 1970, 1972). Auch wir konnten eine signifikante Abnahme des Herzminutenvolumens nach Propranololgabe nachweisen, wobei eine enge Korrelation mit der Verminderung der Herzfrequenz bestand. Nach diesen Ergebnissen würde sich Propranolol als Monotherapie vor allem bei den Hypertonieformen eignen, die mit einem erhöhten Herzminutenvolumen einhergehen.

Über das Verhalten des peripheren Gefäßwiderstandes unter Betarezeptorenblockade besteht in der Literatur heute weitgehend Einmütigkeit; Die Ausschaltung der betaadrenergen Hemmwirkung auf die Kreislauferipherie verursacht im akuten wie im chronischen Versuch sowohl bei Normotonikern als auch bei Hypertonikern eine Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes, die mit der Abnahme des Herzminutenvolumens korreliert (FROHLICH et al., 1968; GILFRICH et al.; LYDTIN et al., 1970, 1972; MOLZAHN et al.; ULRYCH et al.).

Inwieweit eine Sollwerterniedrigung ("Resetting") der Barorezeptoren, wie sie 1964 von PRICHARD und GILLAM diskutiert wurde, als wesentliche Ursache der Blutdrucksenkung unter Betablockade in Frage kommt, läßt sich nach den bisher vorliegenden Befunden nicht entscheiden; sie erscheint jedoch eher als unwahrscheinlich.

Desgleichen läßt sich z. Z. noch nicht sicher beurteilen, welche Rolle einem etwaigen zentralnervösen Angriffspunkt (LAVERTY u. TAYLOR; VAUGHAN WILLIAMS) bzw. einem Eingriff in die Noradrenalinsynthese

se und/oder -freisetzung (ACKENHEIL et al.; EISENFELD et al.; HARRISON u. CHIDSEY) im Rahmen des Wirkungsmechanismus zukommt.

Die Untersuchung einzelner Metaboliten von Betarezeptorenblockern auf eine mögliche betablockierende Wirkung steht ebenfalls noch am Anfang. Lediglich vom 4-Hydroxypropranolol, einem Abbauprodukt des Propranolols, ist bekannt, daß es betablockierende Eigenschaften besitzt (BOND). Ob dieser Metabolit jedoch hinsichtlich der blutdrucksenkenden Wirkung von Propranolol größere Bedeutung besitzt, muß offen bleiben.

Neuerdings besteht ein zunehmendes Interesse an der Frage des Einflusses einer adrenergen Stimulation bzw. Blockade auf die Reninsekretion. So konnte in mehreren Studien gezeigt werden, daß Propranolol die Reninsekretion der Niere sowohl im Tierversuch (ASSAYKEEN et al.; WINER et al., 1972) als auch beim Menschen (MICHELAKIS u. McALLISTER; WINER et al., 1969) hemmt. BÜHLER et al. (1972 a u. b) fanden in Langzeitversuchen mit Hypertonikern unterschiedlicher Ätiologie und Schweregrade eine enge Beziehung zwischen der antihypertensiven Wirkung von Propranolol und der Höhe des Plasmapareninspiegels: Patienten mit hohen Reninausgangswerten zeigten (verbunden mit einem deutlichen Abfall der Reninwerte) die stärkste Blutdrucksenkung, während sich bei Patienten mit normalen oder erniedrigten Reninausgangswerten nur eine geringe oder keine Abnahme der Blutdruckwerte (und Plasmapareninspiegel) nachweisen ließ.

Ob in der Reninkinetik der Schlüssel zum Verständnis der antihypertensiven Propranololwirkung liegt, ob diese Rolle einem der anderen

genannten Mechanismen zukommt oder ob es sich um ein komplexes, multifaktorielles Geschehen handelt, müssen die Ergebnisse weiterer Untersuchungen zeigen. Ein eindeutiges Urteil läßt sich zum heutigen Zeitpunkt noch nicht fällen.

Die im Rahmen unserer Untersuchungen unter allen Versuchsbedingungen beobachtete propranololinduzierte, signifikante Abnahme der Herzfrequenz steht im Einklang mit den in der Literatur berichteten Befunden (Lit. bei LYDTIN, 1970). Dies entspricht einer unter Betarezeptorenblockade verminderten chronotropen Wirksamkeit sympathicomimetischer Amine. Unter körperlicher Belastung kommt der frequenzverlangsamende Effekt der Betasympathicolyse besonders deutlich zum Ausdruck.

Unsere Ergebnisse rechtfertigen den Versuch einer antihypertensiven Therapie - auch als Monotherapie - bei Patienten mit essentieller Hypertonie unterschiedlicher Schweregrade. Dies gilt nach unserer Auffassung vor allem für Patienten, bei denen ein hohes Herzminutenvolumen vorliegt. Eine strenge Berücksichtigung der Kontraindikationen für die Gabe eines Betarezeptorenblockers - insbesondere die Aufdeckung einer latenten Herzinsuffizienz, die unter dieser Therapie manifest werden kann - ist dabei von entscheidender Bedeutung.

TABELLE I

Übersicht über Geschlecht, Alter und Augenhintergrundsveränderungen im Sinne eines Fundus hypertonicus (nach KEITH-WAGENER-BARKER) der 18 zur Auswertung gelangten Patienten. Die unter A und B aufgeführten Blutdruckwerte entsprechen den Blutdrücken, die vor Beginn der eigentlichen Studie bei der ersten (A) und zweiten (B) Konsultation der Patienten in unserer speziellen Sprechstunde nach der herkömmlichen Auskultationsmethode gemessen wurden.

Patient Nr.	Geschlecht	Alter	Fundus hypertonicus (K., -W., -B.)	A (mm Hg)	B (mm Hg)
1	m	41	0	160/110	170/110
2	w	49	III	280/150	170/105
3	m	37	I	150/100	150/100
4	w	39	I	180/110	160/105
5	m	27	0	150/ 95	150/ 95
6	w	49	I	230/135	200/130
7	m	34	0	200/110	160/105
8	m	43	I	175/120	180/120
9	w	57	I	200/120	170/ 90
10	m	59	I	190/110	150/100
11	w	47	I	200/120	180/120
12	w	34	0	180/120	190/120
13	m	33	0	210/140	160/110
14	m	66	I	170/105	170/105
15	m	58	I	175/110	175/110
16	w	52	I	150/ 95	150/115
17	w	65	I	215/100	160/110
18	m	52	II	180/120	210/120

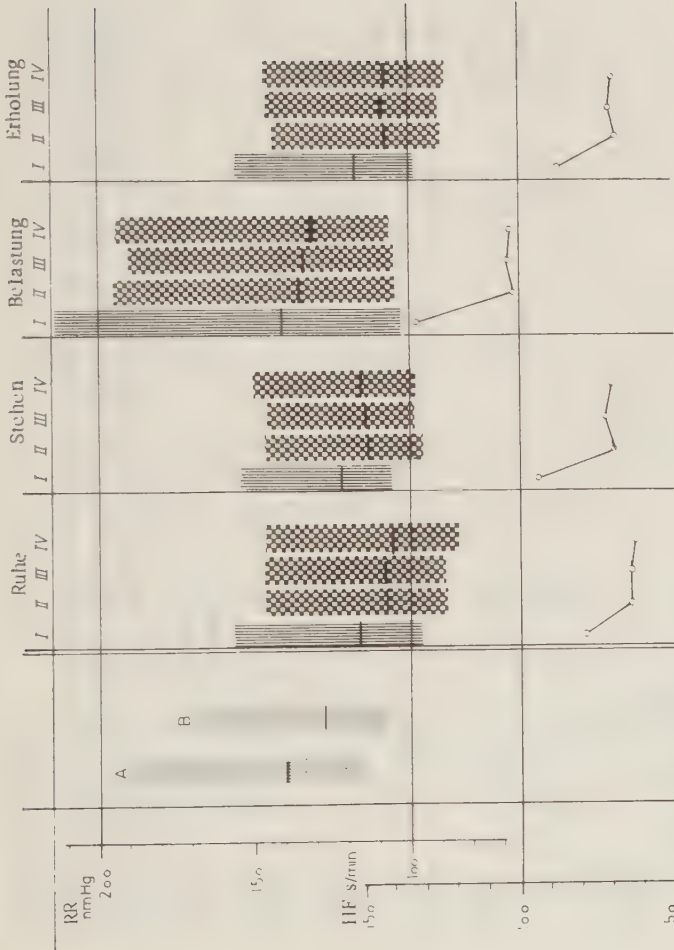


ABBILDUNG 1

Graphische Darstellung der Mittelwerte des Gesamtkollektivs ($n = 18$) von Herzfrequenz (HF), systolischem und diastolischem Blutdruck (RR) in der Placeboperiode (I) und den nachfolgenden Behandlungsperioden (II - IV) unter den verschiedenen Versuchsbedingungen. Die arteriellen Mitteldrucke sind als waagerechte Linien in die Säulen eingetragen. Die Säulen A und B entsprechen den Mittelwerten der in Tab. I unter A und B aufgeführten Einzelwerte.

TABELLE II

Mittelwerte von Herzfrequenz (HF), systolischem (RR syst.), diastolischem (RR diast.) und Mitteldruck (RR mittel) mit Standardabweichung ($s \pm$). Die p-Werte geben die Signifikanzen, $\Delta\%$ die Differenzen in Prozent vom Ausgangswert in der Plazeboperiode an. Verglichen sind die Perioden I mit II sowie I mit IV. n.s. = nicht signifikant.
Gesamtkollektiv (n = 18)

Periode	Ruhe				Stehen				Belastung				Erholung			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
HF																
$s \pm$	78,6	63,8	64,0	62,8	93,7	69,2	71,7	69,8	132,5	101,4	103,4	102,8	87,1	68,6	70,6	69,4
	13,7	9,7	8,9	8,3	17,3	10,3	13,7	9,3	19,8	13,8	16,7	13,2	13,2	9,4	9,8	7,2
	I - II	I - II	I - IV	I - IV	I - II	I - II	I - IV	I - IV	I - II	I - II	I - IV	I - IV	I - II	I - II	I - IV	I - IV
p <	0,0005		0,0005		0,0065		0,0005		0,0005		0,0005		0,0005		0,0005	
$\Delta\%$	-18,8		-21,1		-26,2		-25,5		-23,5		-22,4		-21,2		-20,3	
RR syst.																
$s \pm$	156,7	146,6	147,2	146,8	154,8	146,7	145,9	150,2	218,5	195,1	190,5	194,5	155,8	143,3	145,7	146,6
	21,7	22,5	23,6	20,6	22,3	24,9	22,5	24,3	22,7	22,2	30,4	28,4	19,7	23,9	22,4	18,2
	I - II	I - II	I - IV	I - IV	I - II	I - II	I - IV	I - IV	I - II	I - II	I - IV	I - IV	I - II	I - II	I - IV	I - IV
p <	0,025		0,01		n.s.		n.s.		0,0005		0,0005		0,01		0,01	
$\Delta\%$	-6,5		-6,3		-5,2		-3,0		-10,7		-11,0		-8,0		-5,9	
RR diast.																
$s \pm$	95,6	87,6	87,9	83,6	105,2	95,3	98,1	97,9	102,0	104,3	104,4	105,9	97,3	89,1	89,7	87,3
	14,6	18,7	17,4	18,2	13,9	15,5	15,4	17,2	17,5	13,6	18,5	17,8	13,7	16,3	16,1	15,0
	I - II	I - II	I - IV	I - IV	I - II	I - II	I - IV	I - IV	I - II	I - II	I - IV	I - IV	I - II	I - II	I - IV	I - IV
p <	0,01		0,0005		0,0025		0,025		n.s.		n.s.		0,01		0,0025	
$\Delta\%$	-8,4		-12,6		-9,4		-6,9		+2,3		+3,8		-8,4		-9,7	
RR mittel																
$s \pm$	116,0	107,4	107,7	104,5	121,8	113,0	114,1	114,7	140,2	134,4	133,3	135,7	116,9	107,1	108,2	107,4
	16,7	19,6	19,0	18,7	16,0	17,9	16,6	20,5	17,7	15,2	20,5	20,4	14,8	18,7	17,9	16,0
	I - II	I - II	I - IV	I - IV	I - II	I - II	I - IV	I - IV	I - II	I - II	I - IV	I - IV	I - II	I - II	I - IV	I - IV
p <	0,01		0,0005		0,025		0,05		0,05		n.s.		0,005		0,005	
$\Delta\%$	-7,4		-9,9		-7,2		-5,9		-4,1		-3,2		-8,5		-8,2	

TABELLE III

Mittelwerte von Herzfrequenz (HF), systolischem (RR syst.), diastolischem (RR diast.) und Mitteldruck (RR mittel) mit Standardabweichung (s +). Die p-Werte geben die Signifikanzen, $\Delta\%$ die Differenzen in Prozent vom Ausgangswert in der Placeboperiode an. Verglichen sind die Perioden I mit II sowie I mit IV. n. s. = nicht signifikant.

Untergruppe 1 (9 Patienten mit einem diastolischen Ruheblutdruck unter 95 mmHg am Ende der Placeboperiode)

Periode	Ruhe				Stehen				Belastung				Erholung			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
HF	74,2	62,4	61,1	62,1	92,2	70,4	70,6	70,8	134,6	103,6	104,7	105,9	83,4	67,8	67,9	68,0
s ±	10,5	8,9	7,8	8,1	13,2	9,8	12,7	9,1	19,2	13,8	15,2	11,3	11,6	9,0	8,0	6,8
p <	I - II		I - IV		I - II		I - IV		I - II		I - IV		I - II		I - IV	
$\Delta\%$	0,0025	0,0005			0,0005	0,0005			0,0005	0,0005			0,0025	0,0025		
	- 15,9	- 16,3			- 23,6	- 23,2			- 23,0	- 21,3			- 18,7	- 18,5		
RR syst.	143,7	135,3	129,6	134,9	140,9	134,1	128,6	138,4	212,0	184,9	182,3	188,0	148,0	133,4	133,6	136,8
s ±	10,1	16,4	11,4	11,6	9,9	20,9	10,4	17,1	15,8	17,4	16,4	16,5	13,6	13,6	10,0	7,1
p <	I - II		I - IV		I - II		I - IV		I - II		I - IV		I - II		I - IV	
$\Delta\%$	n. s.	0,0125			n. s.	n. s.			0,005	0,01			0,05	0,025		
	- 5,9	- 6,1			- 4,8	- 1,8			- 12,8	- 11,3			- 9,9	- 7,6		
RR diast.	84,1	76,4	74,6	74,2	95,1	85,9	88,1	87,2	92,6	94,6	90,9	96,6	88,4	79,1	80,0	78,1
s ±	6,7	14,5	9,1	13,8	7,2	11,4	7,8	8,0	17,8	6,6	11,9	7,5	11,1	10,9	7,8	8,4
p <	I - II		I - IV		I - II		I - IV		I - II		I - IV		I - II		I - IV	
$\Delta\%$	n. s.	0,0025			0,025	0,05			n. s.	n. s.			0,05	0,025		
	- 9,2	- 11,8			- 9,7	- 8,3			+ 2,2	+ 4,3			- 10,5	- 11,7		
RR mittel	104,1	96,3	92,9	91,9	109,4	102,1	101,7	102,8	131,1	124,1	120,2	127,2	108,8	97,0	97,9	97,6
s ±	7,3	15,0	9,5	12,3	4,0	14,1	7,6	13,5	17,2	3,8	11,3	9,2	11,7	12,1	8,6	7,6
p <	I - II		I - IV		I - II		I - IV		I - II		I - IV		I - II		I - IV	
$\Delta\%$	n. s.	0,0025			0,05	n. s.			n. s.	n. s.			0,05	0,0125		
	- 7,5	- 11,7			- 6,7	- 6,0			- 5,3	- 3,0			- 10,4	- 10,3		

TABELLE IV

Mittelwerte von Herzfrequenz (HF), systolischem (RR syst.), diastolischem (RR diast.) und Mitteldruck (RR mittel) mit Standardabweichung (s ±). Die p-Werte geben die Signifikanzen, Δ% die Differenzen in Prozent vom Ausgangswert in der Placeboperiode an. Verglichen sind die Perioden I mit II sowie I mit IV. n.s. = nicht signifikant.
Untergruppe 2 (9 Patienten mit einem diastolischen Ruheblutdruck über 95 mmHg am Ende der Placeboperiode)

Periode	Ruhe				Stehen				Belastung				Erholung			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
HF																
s ±	83,0	65,1	66,9	63,6	95,1	68,0	72,9	68,6	130,4	99,3	102,2	99,4	90,8	69,3	73,3	70,9
	14,9	10,3	8,9	8,4	20,6	10,7	14,5	9,5	20,2	13,5	18,0	14,3	13,6	9,8	10,7	7,4
p <	I - II	I - II	I - II	I - IV	I - II	I - II	I - II	I - IV	I - II	I - II	I - II	I - IV	I - II	I - II	I - II	I - IV
Δ%	0,0025	0,005	0,005		0,0025		0,01		0,0005	0,0005	0,0005		0,0005	0,0025	0,0025	
	-21,6	-23,4			-28,5	-27,9			-23,9	-23,8			-23,7		-21,9	
RR syst.																
s ±	169,3	157,9	164,9	160,3	168,7	159,2	163,2	163,5	225,0	205,3	203,7	201,8	164,7	153,1	158,9	157,6
	22,8	22,9	19,1	20,2	22,5	22,1	17,5	24,4	26,4	21,8	30,6	36,2	21,0	27,7	24,7	20,5
p <	I - II	I - II	I - II	I - IV	I - II	I - II	I - II	I - IV	I - II	I - II	I - II	I - IV	I - II	I - II	I - II	I - IV
Δ%	n.s.	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.		0,0025	0,025	0,025		n.s.	n.s.	n.s.	
	-6,7	-5,3			-5,6	-3,1			-8,8	-10,3			-7,0	-4,3		
RR diast.																
s ±	107,1	98,8	101,3	98,0	115,3	104,7	108,0	110,0	111,4	114,0	118,0	116,4	106,1	99,1	100,6	98,9
	10,7	15,6	12,8	12,3	11,4	13,1	14,7	16,7	10,6	11,7	13,1	20,1	9,8	14,5	16,1	13,1
p <	I - II	I - II	I - II	I - IV	I - II	I - II	I - II	I - IV	I - II	I - II	I - II	I - IV	I - II	I - II	I - II	I - IV
Δ%	0,05	0,025	0,025		0,05	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.		0,05	0,05	0,05	
	-7,8	-8,5			-9,2	-4,6			+2,3	+4,5			-6,6	-6,8		
RR mittel																
s ±	127,9	118,6	122,6	118,8	133,0	123,9	126,4	128,0	149,2	144,8	146,4	145,3	125,1	117,1	119,8	116,4
	14,8	17,7	13,6	13,8	14,8	14,6	13,5	19,1	13,6	15,4	19,4	25,6	13,3	19,1	19,0	16,0
p <	I - II	I - II	I - II	I - IV	I - II	I - II	I - II	I - IV	I - II	I - II	I - II	I - IV	I - II	I - II	I - II	I - IV
Δ%	0,05	0,025	0,025		n.s.	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.	
	-7,3	-7,1			-6,8	-3,8			-3,0	-2,6			-6,4	-5,4		

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Von 21 ambulanten Patienten mit essentieller Hypertonie der Schweregrade I - III erhielten im Rahmen einer Einfachblindstudie 18 Patienten nach einer Placeboperiode von mindestens 14 Tagen Propranolol als Monotherapie über neun Wochen. Die für alle Patienten einheitliche orale Initialdosis von 200 mg wurde im Abstand von drei Wochen auf maximal 1000 mg Propranolol pro die erhöht, falls bei einer niedrigeren Dosis keine ausreichende Blutdrucksenkung erzielt werden konnte. Am Ende der Placeboperiode sowie der drei Behandlungsperioden wurden jeweils folgende Untersuchungen durchgeführt: Halbautomatische unblutige Messung von systolischem und diastolischem Blutdruck sowie Bestimmung der Herzfrequenz in Ruhe (im Liegen) vor und nach einer zehnminütigen Belastung am Fahrradergometer sowie während einer zehnminütigen Stehphase; Überprüfung verschiedener blutchemischer Laborwerte; gezielte schriftliche Befragung der Patienten nach Änderungen ihrer Befindlichkeit; eingehende klinische Untersuchung der Patienten auf organische Nebenwirkungen der Propranololtherapie.

Die Behandlungsergebnisse belegen eine signifikante Senkung der Herzfrequenz unter allen Versuchsbedingungen. Systolische und diastolische Blutdruckwerte lagen unter Ruhebedingungen vor und nach Belastung bereits nach dreiwöchiger Propranololgabe signifikant unter den Kontrollwerten. Während der Belastung war jedoch lediglich eine signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks zu verzeichnen. Die diastolischen Werte stiegen dagegen geringfügig an. Im Laufe der zehnminütigen Stehperiode kam es zu einer signifikanten Abnahme der diastolischen Druckwerte. Der Abfall der systolischen Werte war nicht

signifikant. Orthostasereaktionen wurden in keinem Fall beobachtet.

Die antihypertensive Wirkung von Propranolol trat bei einer täglichen Dosis bis 400 mg auf. Eine Erhöhung der Dosis über 400 mg hinaus erbrachte keinen zusätzlichen therapeutischen Effekt.

Während der Behandlung mit Propranolol entwickelten sich bei zwei Patienten Anhaltspunkte für eine zunehmende Herzinsuffizienz, die uns in einem Fall zum Absetzen der Therapie zwang. Bei jeweils einem Patienten traten ein maculopapulöses Exanthem sowie eine ausgeprägte Diarrhoe auf. Von seiten der blutchemischen Untersuchungen sowie des Allgemeinbefindens der Patienten ergaben sich keine richtungsgebundenen Änderungen.

Die Ergebnisse, die eine eindeutige antihypertensive Wirkung einer Monotherapie mit Propranolol belegen, werden vor dem Hintergrund der bisher vorliegenden Literatur diskutiert, wobei auf mögliche Wirkungsmechanismen eingegangen wird.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- ACKENHEIL, M., T.KUSUS, M.NIKLAS, W.DANIEL, W.SCHIERL, H.LYDTIN:
Über den Einfluß von Propranolol auf die renale Katecholaminausscheidung bei der Hypertonie.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76, 135 (1970)
- ANLAUF, M., V.HEIMSOTH, M.ULRYCH, K.D. BOCK:
Vergleichende Untersuchungen von zwei Beta-Rezeptorenblockern auf den erhöhten Blutdruck und die Nierenfunktion.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 75, 169 (1969)
- ARNOLD, O.H.: Hochdrucktherapie.
Therapiewoche 20, 143 (1970)
- ASSAYKEEN, T.A., P.L.CLAYTON, A.GOLDFIEN:
Effect of alpha- and betaadrenergic blocking agents on the renin response to hypoglycemia and epinephrine in dogs.
Endocrinology 87, 1318 (1970)
- BELLO, C.T., R.W.SEVY, C.HARAKAL, P.N.HILLYER:
Relationship between clinical severity of disease and hemodynamic patterns in essential hypertension.
Amer. J. med. Sci. 253, 194 (1967)
- BOND, P.A.: Metabolism of propranolol (Inderal), a potent, specific beta-adrenergic receptor blocking agent.
Nature (Lond.) 213, 721 (1967)
- BRICK, I., K.J.HUTCHISON, J.C.RODDIE:
The effect of beta adrenergic receptor blockade on the vasodilatator response in the forearm to voluntary hyperventilation.
J. Physiol. (Lond.) 187, 645 (1966 a)
- BRICK, I., W.E.GLOVER, K.J.HUTCHISON, I.C.RODDIE:
Effects of propranolol on peripheral vessels in man.
Amer. J. Cardiol. 18, 329 (1966 b)

BÜHLER, F.R., L.BAER, E.D. VAUGHAN, H.R. BRUNNER,
J.H. LARAGH:

Inhibition of renin secretion by propranolol: a
specific treatment for renal hypertension?
J. Clin. Invest. 51, 17a (1972 a)

BÜHLER, F.R., J.H. LARAGH, L.BAER, E.D. VAUGHAN,
H.R. BRUNNER:

Propranolol inhibition in renin secretion. A spe-
cific approach to diagnosis and treatment of re-
nin-dependent hypertensive diseases.
N. Engl. J. Med. 287, 1209 (1972 b)

DIENSTL, F., R. GMEINER, R. RAAS:

Veränderungen des Mechanocardiogramms und
des Blutdruckes durch Adrenalin vor und nach
Blockade adrenergischer β -Rezeptoren.
Klin. Wschr. 44, 41 (1966)

DORPH, S., C. BINDER:

Evaluation of the hypotensive effects of β -adren-
ergic blockade in hypertension.
Acta Med. Scand. 185, 443 (1969)

EISALO, A., K. LUOMANMÄKI, J. HEIKKILÄ:

Haemodynamic effects of trasicor, a new beta-
adrenergic blocking agent, in hypertensive pa-
tients.
Acta Med. Scand. 186, 105 (1969)

EISENFELD, A.G., L. KARAKOFF, L.L. IVERSEN, J. AXELROD:

Inhibition of the extraneural metabolism of noradre-
naline in the isolated heart by adrenergic blocking
agents.
Nature (Lond.) 213, 297 (1967)

FINNERTY, F.A., M. DAVIDOV, N. KAKAVIATOS:

Relation of sodium balance to arterial pressure
during drug-induced saluresis.
Circulation 37, 175 (1968)

FROHLICH, E.D., R.C. TARAZI, H.P. DUSTAN, I.H. PAGE:

The paradox of beta-adrenergic blockade in hy-
pertension.
Circulation 37, 417 (1968)

- FROHLICH, E. D., R. C. TARAZI, H. P. DUSTAN:
Beta-adrenergic blocking therapy in hypertension;
Selection of patients.
Int. Z. Klin. Pharmakol. Ther. Toxikol. 4, 151 (1970)
- FURBERG, C., G. MICHAELSON:
Effect of Aptin, a β -adrenergic blocking agent in
arterial hypertension.
Acta Med. Scand. 186, 447 (1969)
- GEBHART, W., M. WEGENER, R. ZIX, D. KLEMM, Ch. BÜCHNER,
H. REINDELL:
Therapeutische Erfahrungen bei der Behandlung
hypertoner Kreislaufstörungen mit Inderal.
Wien. Klin. Wschr. 79, 337 (1967)
- GILFRICH, H. J., K. H. RAHN, F. W. SCHMAHL:
Untersuchungen über die antihypertensive Wir-
kung von Beta-Rezeptoren blockierenden Substan-
zen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74, 562 (1968)
- GLOVER, W. E., K. J. HUTCHISON:
The effect of a beta receptor antagonist (propra-
nolol) on the cardiovascular response to intrave-
nous infusion of noradrenaline in man.
J. Physiol. 177, 59 (1965)
- HARRISON, D. C., C. A. CHIDSEY:
Cardioaccelerator nerve stimulation and prone-
thalol on metabolism of norepinephrine.
Amer. J. Physiol. 210, 1369 (1966)
- HUMPHREYS, G. S., D. G. DELVIN:
Ineffectiveness of propranolol in hypertensive
Jamaicans.
Br. Med. J. II, 601 (1968)
- KEITH, N. M., H. P. WAGENER, N. W. BARKER:
Some different types of essential hypertension;
their course and prognosis.
Amer. J. med. Sci. 197, 332 (1939)

KÜHNS, K., O.BRAHMS:

Die Prognose der arteriellen Hypertonie.
Kreislauf-Bücherei, Bd.20.
Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1964

LAVERTY, R., K.M.TAYLOR:

Propranolol uptake into the central nervous system and the effect on rat behaviour and amine metabolism.
J. Pharmacol. 202, 605 (1968)

LYDTIN, H.:

Beta-Rezeptorenblocker.
Ergeb. Inn. Med. Kinderheilk. 30, 95 (1970)

LYDTIN, H., G.DIETZE:

Klinische Erfahrungen bei der Behandlung der Angina pectoris und des juvenilen Hochdrucks mit Propranolol.
In D. Haan: Beta-Rezeptorenblockade.
Kreislauf-Bücherei, Bd.23, S.41.
Steinkopff Verlag, Darmstadt 1967

LYDTIN, H., T.KUSUS, W.DANIEL, W.SCHIERL, M.ACKENHEIL:

Über Wirkungen und Nebenwirkungen von Propranolol bei Hypertonikern.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76, 132 (1970)

LYDTIN, H., T.KUSUS, W.DANIEL, W.SCHIERL, M.ACKENHEIL,
H.KEMPTER, G.LOHMÖLLER, M.NIKLAS, I.WALTER:

Propranolol therapy in essential hypertension.
Amer. Heart J. 83, 589 (1972)

MICHELAKIS, A.M., R.G.McALLISTER:

The effect of chronic adrenergic receptor blockade on plasma renin activity in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34, 386 (1972)

MOLZAHN, M., Th.DISSMANN, R.GOTZEN:

Kreislaufveränderungen nach akuter Anwendung von Propranolol bei beginnender und fortgeschrittener essentieller Hypertonie.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74, 570 (1968)

- PAGE, I. H. : Die Mosaiktheorie der Hypertonie,
In: Essentielle Hypertonie. Hgb. K. D. Bock und
P. Cottier.
Springer Verlag, Berlin 1960
- PAGE, L. B., J. J. SIDD: Medical management of primary hypertension
(first part).
N. Engl. J. Med. 287, 960 (1972)
- PAGET, G. E. : Carcinogenic action of pronethalol.
Brit. med. J. II, 1266 (1963)
- PATERSON, J. W., C. T. DOLLERY: Effect of propranolol in mild hypertension.
Lancet II, 1148 (1966)
- PICKERING, G. : Hyperpiesis: high blood-pressure without evident
cause; essential hypertension.
Brit. med. J. II, 959 (1965)
- PLATT, R. : Essential hypertension: incidence, course and
heredity.
Ann. Intern. Med. 55, 1 (1961)
- PRICHARD, B. N. C. : Hypertensive action of Pronethalol.
Brit. med. J. I, 1227 (1964)
- PRICHARD, B. N. C. : Hypotension from beta-adrenergic blocking drugs.
Amer. Heart J. 69, 716 (1965)
- PRICHARD, B. N. C., P. M. S. GILLAM: Use of propranolol (Inderal) in treatment of hyper-
tension.
Brit. med. J. II, 725 (1964)
- PRICHARD, B. N. C., P. M. S. GILLAM: Propranolol in hypertension.
Amer. J. Cardiol. 18, 387 (1966)

PRICHARD, B. N. C., P. M. S. GILLAM:

Treatment of hypertension with propranolol.
Brit. med. J. I, 7 (1969)

RICHARDS, F. A.: Propranolol in hypertension.

Amer. J. Cardiol. 18, 384 (1966)

RICHARDSON, D. W., J. FREUND, A. S. GEAR, H. P. MAUCK jr.,
L. W. PRESTON:

Effect of propranolol on elevated arterial blood
pressure.

Circulation 37, 534 (1968)

SHINEBOURNE, E., J. FLEMING, J. HAMER:

Effects of betaadrenergic blockade during exercise in hypertensive and ischaemic heart disease.
Lancet II, 1217 (1967)

SHINEBOURNE, E., J. FLEMING, J. HAMER:

Haemodynamic responses to exercise in hypertension; Place of the sympathetic nervous system. Evaluated by a new selective cardiac betaadren-
ergic blocking agent ICI 50,172.

Cardiovasc. Res. 4, 379 (1968)

SIEGENTHALER, W., U. VERAGUT, C. WERNING:

Blutdruck.

In: Klinische Pathophysiologie. Hbg. W. Siegenthaler.

G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973

TARAZI, R. C., H. P. DUSTAN:

Beta-adrenergic blockade in hypertension. Practical and theoretical implications of long-term hemodynamic variations.

Amer. J. Cardiol. 29, 633 (1972)

TEWARI, S. N.:

Propranolol in hypertension.

Brit. med. J. III, 313 (1968)

TIBBLIN, G., B. ABLAD:

Antihypertensive therapy with alprenolol, a β -adren-
ergic receptor antagonist.

Acta Med. Scand. 186, 451 (1969)

- ULRYCH, M., E.D. FROHLICH, H.P. DUSTAN, I.H. PAGE:
Immediate hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive man.
Circulation 37, 411 (1968)
- VAUGHAN WILLIAMS, E.M.:
Central nervous system effects of β -adrenergic blocking drugs.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 139, 808 (1967)
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents:
Effects of treatment on morbidity in hypertension; Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg.
JAMA 202, 1028 (1967)
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents:
Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg.
JAMA 213, 1143 (1970)
- WAAL, H. J.:
Hypotensive action of propranolol.
Clin. Pharmacol. Ther. 7, 588 (1966)
- WALTER, I., T. KUSUS, H. LYDTIN:
Klinische Prüfung eines neuen Betarezeptorenblockers bei der labilen Hypertonie.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 940 (1971)
- WINER, N., D.S. CHOKSHI, M.S. YOON, A.D. FREEDMANN:
Adrenergic receptor mediation of renin secretion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 29, 1168 (1969)
- WINER, N., W.G. WALKENHORST, R. HELMAN:
Effects of adrenergic antagonists in states of increased renin secretion. Control of Renin secretion: Proceedings of a workshop sponsored by and held at the Kroc Foundation, Santa Ynez, California, August 26-29, 1971.
(Advances in Experimental Medicine and Biology Vol. 17).
Edited by T. A. Assaykeen, New York, Plenum Press, 65 (1972)

ZACHARIAS, F. J., K. J. COWEN:

Controlled trial of propranolol in hypertension.
Brit.med.J. I, 471 (1970)

ZACHARIAS, F. J., K. J. COWEN, J. PRESTT, J. VICKERS, B. G. WALL:
Propranolol in hypertension; A study of long-term
therapy, 1964 - 1970.

Amer.Heart J. 83, 755 (1972)

ZERSSEN, D. V., D. M. KOELLER, E. R. REY:

Die Befindlichkeits-Skala (B-S) - ein einfaches
Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeits-
störungen, insbesondere im Rahmen von Längs-
schnittuntersuchungen.

Arzneim. Forsch. 20, 915 (1970)

Herrn Professor Dr. H. LYDTIN möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit sowie für seinen fachlichen Rat und seine freundschaftliche Unterstützung bei der Durchführung der Studie danken. Desgleichen gilt mein Dank den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Lydtin, insbesondere Herrn Dr. T. Kusus und Herrn Dr. W. Schierl, für ihre Hilfe bei der Betreuung der Patienten und für ihre kollegiale Zusammenarbeit.

LEBENS LAUF

Geboren am 7. Juli 1947 in Coburg als zweites Kind des Oberstudien-
direktors Dr. rer. pol. Werner Daniel und seiner Ehefrau Erika, geb.
Seiler.

1966 Reifeprüfung des Humanistischen Gymnasiums Casimirianum in
Coburg.

1966 bis 1972 Studium der Medizin an der Universität München. Okto-
ber 1967 Naturwissenschaftliche Vorprüfung. März 1969 Ärztliche
Vorprüfung. Dezember 1972 Ärztliche Prüfung.

Januar 1973 Zusatzprüfung für das amerikanische Staatsexamen
(ECFMG).

1970 Juli bis Oktober Arbeitsaufenthalt an den Medizinischen Fakultä-
ten der Universitäten von Washington D. C., Florida, Californien und
Oklahoma.

Seit 1965 freier Mitarbeiter im Programmierungsteam der RWTH
Aachen (Direktor: Professor Dr. J. Zielinski).

1973 März bis August Medizinalassistent an der Medizinischen Polikli-
nik der Universität München.

Seit Oktober 1973 Chirurgische Medizinalassistentenzeit an der Maria-
Theresia-Klinik in München.

Seit 1969 Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe von Herrn Professor Dr. H.
Lydtin. Wissenschaftliche Tätigkeit in dieser Zeit vor allem auf dem
Gebiet der Herz-Kreislauf-Forschung.

